

Ketiapin Kötüye Kullanımı Ve Olanzapin İle Kombinasyonu Sonucu Gelişen Lökopeni: Bir Olgu Sunumu

Erkan Aydın¹, Ömer Şenormancı¹,
Kürşat Altınbaş², Erhan Kurt³

¹Asist. Dr., ²Uzm. Dr., ³Doç. Dr.,
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

DOI: 10.5350/DAJPN2010230311

ÖZET

Ketiapin kötüye kullanımı ve olanzapin ile kombinasyonu sonucu gelişen lökopeni: Bir olgu sunumu

Ketiapin, kötüye kullanım potansiyeli taşıyan atipik bir antipsikotiktir. Olanzapin ise, yapıcı ketiapine benzeyen ve literatürde nadiren lökopeniye neden olduğu bildirilmiş bir atipik antipsikotiktir. Burada, yüksek doz ketiapin kötüye kullanımı ve eş zamanlı olanzapin kullanımı sonucu lökopeni gelişen, ketiapinin uzun salınımlı formuna geçiş yapılarak ilaç dozlarının düşürülmesi neticesinde kısa zamanda kan değerleri düzelen bir olgu sunulmuştur.

Anhtar kelimeler: Ketiapin kötüye kullanımı, olanzapin, lökopeni

ABSTRACT

Leucopenia due to quetiapine abuse and combination with olanzapine: a case report

Quetiapine is an atypical antipsychotic that can be abused. Olanzapine is an another atypical antipsychotic that is similar to quetiapine in chemical structure and cases of leucopenia after olanzapine use have rarely been presented in the literature. In this report, we presented a case of high dose quetiapine abuse and olanzapine combination treatment leading to leucopenia. Blood levels returned to normal levels in a short period of time both by passing to extended release quetiapine and decreasing the daily dosage.

Key words: Quetiapine abuse, olanzapine, leucopenia

Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Dr. Erkan Aydın, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar
Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-543-6565/1509

Elektronik posta adresi / E-mail address:
aydinerk@gmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
05 Eylül 2010 / September 05, 2010

GİRİŞ

Ketiapin bir dibenzotiyazepin türevidir ve 5HT_{1A}, 5-HT_{2A}, D₁, D₂, H₁, alfa 1 ve 2 reseptörleri üzerinden antagonistik etki gösteren, ikinci kuşak antipsikotik (İKA) ilaçtır (1). Ketiapin, şizofreni ve bipolar bozukluğun manik/depresif ataklarının tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Madde ve alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığı tedavisinde de kullanılmasına rağmen (2-4) ketiapinin oral, intranazal, intravenöz yoldan olmak üzere kötüye kullanımını bildiren olgu örnekleri de mevcuttur (5-10). Ketiapin kötüye kullanımının mekanizması henüz tam olarak bilinmese de, limbik sistemin ödül yolağındaki dopamin ve serotonin reseptörlerine etkileri nedeniyle kötüye kullanıldığı düşünülmektedir (5,6).

Bipolar bozukluk ve şizofreni tedavisinde yaygın olarak kullanılan, yapıcı ketiapine benzer bir diğer İKA, olanzapindir. Olanzapin D₁, D₂, 5HT_{2A}, 5HT_{2c}, H₁, alfa 1 ve M₁₋₅ reseptörlerine etki göstermektedir (1).

Olanzapin tedavisi sırasında, metabolik ve endokrin yan etkiler göreceli olarak sık görülmekte, bu nedenle daha nadir karşılaşılan yan etkiler göz ardı edilebilmektedir. Bu az rastlanılan yan etkilerden biri de lökopenidir. Kanada Farmakologlar Birliği'nin yayınladığı kılavuzda, mekanizması tam olarak bilinmese de, olanzapin tedavisi sırasında yaklaşık %1 oranında lökopeni geliştiği bildirilmiştir. Literatürde olanzapin kullanımı sırasında karşılaşılan lökopeni ile ilgili vaka bildirimleri bulunmaktadır (11,12).

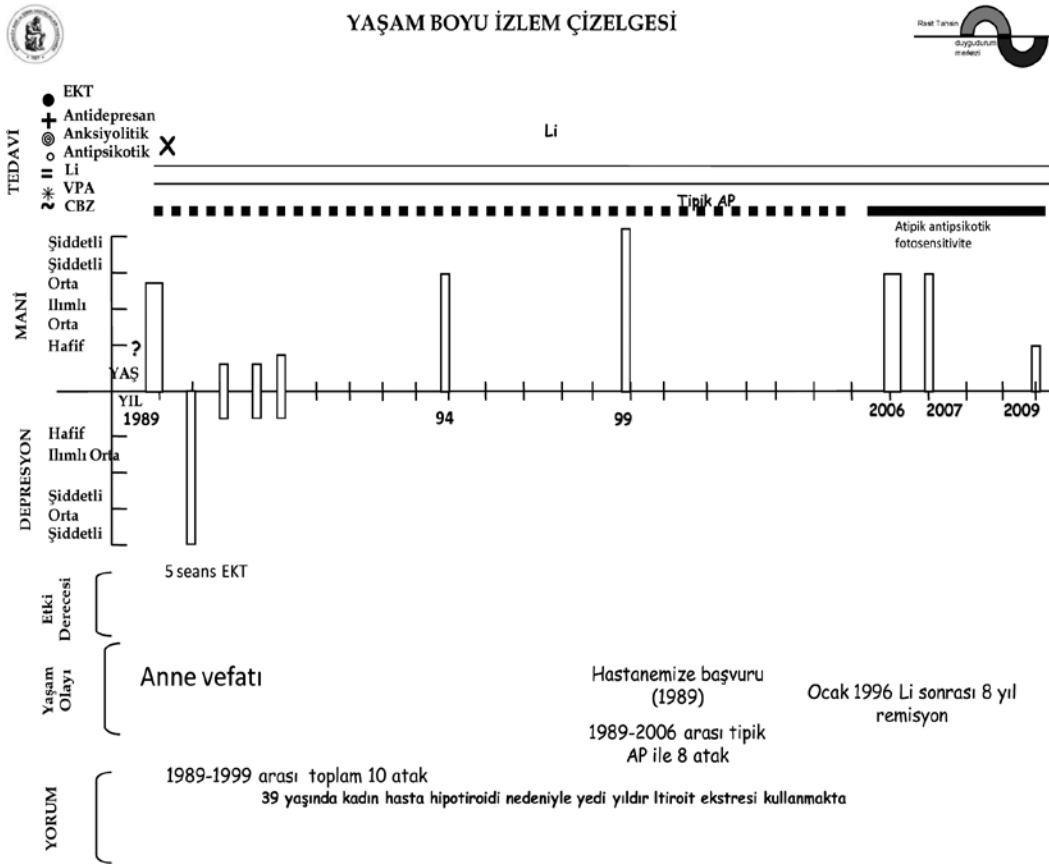
Bu yazıda, ketiapin kötüye kullanımı olan bipolar I bozukluk tanılı hastada yüksek doz ketiapin ve olanzapin kullanımı sırasında gelişen hematolojik komplikasyonlar literatür eşliğinde sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Otuz dokuz yaşındaki kadın hasta, ilk kez 1989 yılında mani atağı ile başlayan bipolar I bozukluk tedavisi için, 2006 yılına dek duygudurum düzenleyicisi ve tipik antipsikotik ilaç kullanmış; bu dönem içinde toplam sekiz atak

Tablo 1: Beyaz küre sayısı, hemoglobin, trombosit, nötrofil yüzdesi takip değerleri

Tarih	Beyaz küre sayısı (WBC)	Hemoglobin değerleri (HGB)	Trombosit değerleri (PLT)	Nötrofil yüzdesi	İlaç dozları
21.08.2009	2200 10 ³ /µL	11,30 g/dl	148.000	% 56	Olanzapin 20 mg/gün Ketiapin 1200 mg/gün Lityum 900 mg/gün
22.10.2009	3900 10 ³ /µL	11,60 g/dl	155.000	% 69	Olanzapin 20 mg/gün Ketiapin 1200 mg/gün Lityum 900 mg/gün
25.11.2009	2900 10 ³ /µL	11,30 g/dl	148.000	% 60	Olanzapin 20 mg/gün Ketiapin 1800 mg/gün Lityum 900 mg/gün
23.12.2009	4090 10 ³ /µL	11,60 g/dl	124.000	% 64	Olanzapin 20 mg/gün Ketiapin XR 800 mg/gün Lityum 900 mg/gün
30.12.2009	3780 10 ³ /µL	11,50 g/dl	152.000	% 62	Olanzapin 20 mg/gün Ketiapin XR 800 mg/gün Lityum 900 mg/gün

**Şekil 1: Post ve arkadaşlarından (17) Türkçe'ye uyarlanmıştır.**

(4 manik, 3 karma, 1 depresif atak) yaşamış ve hastalığı süresince 3 kez hastanede yatarak tedavisi yapılmıştır.

Psikiyatrik görüşme ve hastanın tıbbi kayıtlarından, 2002 yılında başlayan hipotiroidi öyküsü olduğu ve tiroit hormon tedavisinin halen devam ettiği öğrenilmiştir. Mani atağı yaşadığı 2006 yılında kullandığı lityum

900 mg/gün, klorpromazin 400 mg/gün tedavisinin, fotosensitivite gelişmesi nedeniyle, lityum 900 mg/gün ve ketiapin 800 mg/gün olarak değiştirildiği öğrenilmiştir. Manik belirtiler üzerinde istenen kontrolün sağlanamaması nedeniyle, tedaviye olanzapin 10 mg/gün eklenmiş ve klinik düzelme sağlanmıştır. Hastalığı stabil

seyrederken, 2007 yılında manik atak geçiren hastanın tedavisi olanzapin 30 mg/gün, ketiapin 300 mg/gün ve lityum 900 mg/gün olarak düzenlenmiş, izlemde olanzapin dozu kademeli olarak azaltılarak 5 mg/gün dozuna kadar inilmiş, 10.06.2009 tarihine kadar bu tedavi ile izlemi sürdürülmüştür. Aynı yıl kendisine önerilen valproik asidi, mide bulantısına neden olduğu gerekçesiyle kullanmayan hastanın, uykusuzluk şikayetinin sürmesi üzerine kendi inisiyatifini ile ketiapini 600 mg/gün dozunda kullanmaya başladığı ve 1200 mg/gün dozuna kadar çıktığı anlaşılmıştır. Hastanın 18.08.2009 tarihindeki psikiyatrik değerlendirmesinde saptanan hipomani atağı nedeniyle, tedavisine ketiapin 1200 mg/gün, lityum 900 mg/gün, olanzapin 20 mg/gün olarak devam edilmiş ve atağı kontrol altına alınmıştır. Hastanın 1 ay sonraki kontrol muayenesinde ketiapini kendi isteğiyle 1500 mg/gün dozuna kadar artırdığı öğrenilmiştir. Hastanın 05.11.2009 tarihinde yapılan muayenesinde, tremor şikayeti için tedavisine propranolol 40 mg/gün eklenmiştir (Hastalık seyri için, bkz. Şekil 1).

Hastanın ablasının isteği üzerine, 18.12.2009 tarihinde polikliniğe başvurmuşlar. Ablasından edinilen bilgilere göre, hastanın 200 mg'lık tabletlerden günde 8-9 adet ketiapin kullanmaya başladığı; ketiapin kullanmadığında terleme, huzursuzluk, elde titreme ve çarpıntı şikayetleri ortaya çıktığı için kullanmayı sürdürdüğü öğrenilmiştir. Psikiyatrik muayenede, hastanın ketiapin kullanmadığı zaman oluşan yoğun sıkıntı nedeniyle sürekli aldığı, üç aydır bırakmaya çalıştığı öğrenilmiştir. Yüksek dozda, doktor önerisini dikkate almadan ilaç kullanması nedeniyle sık sık ailesi ile tartıştığı, ailesinin tedavi olması yönünde yoğun çaba gösterdiği öğrenilmiştir.

Yapılan tetkiklerde hastanın lökosit, nötrofil, hemoglobin, hematokrit, trombosit, bazofil ve eozinofil değerlerinde düşüklük saptanmış olup, dahiliye konsültasyonu istenmiştir. Ketiapinin uzun salımlı formuna (extended release, XR) geçilerek, doz 1200 mg/güne düşürülmüş ve olanzapin 20 mg/gün, lityum 1200 mg/gün tedavisi sürdürülmüştür. Beş gün sonraki değerlendirmede ketiapin XR 800 mg/gün ve bir hafta sonra da 400 mg/gün dozuna düşürülmüştür. Bir hafta sonraki değerlendirmede, hastanın hemogram tablosundaki düşük değerlerin tümünün düzeldiği görülmüştür (Tablo 1). Yapılan dahiliye konsültasyonu sonucunda, kan tablosundaki düşük

lüğün kullanılan yüksek dozda ilaçlara bağlı olduğu tıbbi kanaatine varılmış ve aylık hemogram takibi önerilmiştir. Hastanın, ketiapin dozunun azaltılması nedeniyle kontrol muayenelerine gelmek istemediği ve ketiapin 800 mg/gün kullanmayı sürdürdüğü öğrenilmiştir.

TARTIŞMA

Son yıllarda ketiapin kullanımı sırasında ortaya çıkan ve madde kötüye kullanımı ölçütlerini karşılayan çeşitli vaka örnekleri bildirilmeye başlanmıştır (5-10). Ketiapinin bağımlılık potansiyeli olabileceği yönünde bildirimler olmasına rağmen, ketiapin bağımlılığı olan vaka henüz bildirilmemiştir. Bizim vakamızda da ketiapin kullanımı DSM-IV-TR (13) bağımlılık ölçütlerini karşılamamakta, ancak DSM-IV-TR kötüye kullanım ölçütleri olan 'işte, okulda ya da evde alması beklenen başlıca sorumlulukları alamama ile sonuçlanan yineleyici bir biçimde madde kullanımı' ile 'maddenin etkilerinin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici toplumsal ya da kişiler arası sorunlara karşın sürekli madde kullanımı' özelliklerini karşılamaktadır. Tolerans gelişmesi, yüksek doza çıkışı, kesmek istememesi, kesilme girişimlerine karşı çıkması, tedavi ekibiyle bu nedenle bağımlı koparması gibi belirtiler ise, hastanın bağımlılık potansiyelini düşündürmektedir (13). Öte yandan dikkat çeken bir diğer nokta da, hastanın tedavisinde ketiapin kısa salımlı formundan (IR- immediate release) ketiapin uzun salımlı formuna (XR) geçildiğinde, dozun, kullanılan 1600 mg/gün'den bunun yarısı olan 800 mg/gün'e azaltılabilmesidir. Bu durum, uzun etkili ketiapinin kararlı plazma konsantrasyon dalgalanmalarının, dolayısıyla etkilerinin daha az yaşanması ile ilgili olabilir (14). Literatürde ketiapin kötüye kullanım dozları 800-2400 mg/gün aralığında değişmektedir. Bizim olgumuzda en yüksek 1800 mg/gün dozunda ketiapin kullanımı saptanmıştır. Ayrıca ketiapinin oral yoldan kullanımı dışında, intranasal ve intravenöz kötüye kullanımının zannedildiği kadar az olmadığı düşünülmektedir. İntranasal ve intravenöz madde kullanımı, etkinin erken başlaması nedeniyle daha çok bağımlılar tarafından tercih edilse de, ketiapinin intranasal ve intravenöz kullanımının daha fazla öfori verici etkisi olmadığı, ancak daha kaliteli uyku sağladığı için tercih edildiği iddia edilmektedir

(8). Hastanın ketiapin ile birlikte, benzer bir gruptan olan olanzapin kullanıyor olması yoksunluk belirtilerini tolere etmesi açısından kolaylık sağlamış olabilir. Ancak olgunun diğer bir önemli özelliği, kimyasal yapıca klozapine benzeyen iki antipsikotik olan olanzapin ile ketiapin (1,11) yüksek doz kullanımı sırasında lökopeni gelişmesidir. Literatürde, hem olanzapin hem de ketiapin kullanımı sırasında lökopeni-nötropeni görüldüğü bildirilmiştir (11,15,16). Ketiapin ile görülen hematolojik komplikasyonların ilacın kesilmesinden hemen sonra düzeldiği, öte yandan olanzapin kullanımı sırasında ciddi ölümcül hematolojik komplikasyonlar da görüldüğü bildirilmiştir (12). Lökopeninin ortaya çıkış mekanizmasının kemik iliği baskılanması ile ilgili olduğu düşünülmektedir (12,16). Bizim olgumuzda, hastanın yalnızca ketiapin kullandığı dönemde herhangi bir hematolojik yan etki gözlenmemişken, ketiapinin yüksek doza çıkarılması ve beraberinde olanzapinin yüksek dozda kullanılması sırasında lökopeni geliştiği saptanmıştır. Ancak ketiapin doz azaltılması ile (1600 mg/gün'den 800 mg/gün'e) lökosit sayısının $2200 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'den $3780 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'e yükseldiği gözlenmiştir. Hastanın öyküsünde, genel tıbbi durumunda

herhangi bir hastalık olmaması ve düşük doz ketiapin monoterapisi sırasında hematolojik komplikasyon görülmemesi de göz önünde bulundurulunca, lökopeninin olanzapin ve ketiapin yüksek doz kombinasyonundan kaynaklanabileceği düşünülebilir. Bu nedenle, aynı gruptan iki ilaç kullanılırken, bu ilaçların yan etkiler açısından daha fazla risk oluşturabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu olguyu önemli kılan iki özellik, ketiapinin kötüye kullanım potansiyeli ve olanzapin kombinasyonu sırasında gözlenen lökopenidir. Bu açıdan bakıldığında, bu olgunun literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

SONUÇ

Özellikle çoklu ilaç kullanımı olan hastaların, ilaç yan etkilerinin klinik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile yakından takip edilmesi, tedavi amacıyla bağımlılık potansiyeli olan ilaçlar kullanıldığında, kötüye kullanım ya da bağımlılık açısından hastanın yakından izlenmesi, eşlik eden genel tıbbi durum varlığının araştırılması, gerektiğinde diğer uzmanlık dalları ile eş zamanlı hastanın takip edilme gerekliliği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide. Revised and Updated ed., Cambridge: Cambridge University Press, 2006; 427.
2. Sattar SP, Bhatia SC, Petty F. Potential benefits of quetiapine in the treatment of substance dependence disorders. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29:452-457.
3. [Martinotti G, Andreoli S, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Sarchiapone M. Quetiapine decreases alcohol consumption, craving, and psychiatric symptoms in dually diagnosed alcoholics. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23:417-424.](#)
4. [Croissant B, Klein O, Gehrlein L, Kniest A, Hermann D, Diehl A, Mann K. Quetiapine in relapse prevention in alcoholics suffering from craving and affective symptoms: a case series. *Eur Psychiatry* 2006; 21:570-573.](#)
5. Evren C, Karatepe HT, Aydın A, Dalbudak E, Cakmak D. Alkol/madde bağımlılarında ketiapinin etkisi ve kötüye kullanımı: Olgu serisi ve gözden geçirme. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009; 19:148-154.
6. Altıntoprak AE, Ünal E, Bayrakçı A, Gülseren Ş, Coşkunol H. Ketiapin bağımlılık mı yapıyor? *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2010; 11:76-78.
7. [Pierre JM, Shnyder I, Wirshing DA, Wirshing WC. Intranasal quetiapine abuse. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1718.](#)
8. [Hussain MZ, Waheed W, Hussain S. Intravenous quetiapine abuse. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1755-1756.](#)
9. [Kim DR, Staab JP. Quetiapine discontinuation syndrome. *Am J Psychiatry*. 2005; 162:1020.](#)
10. [Pinta ER, Taylor RE. Quetiapine addiction? *Am J Psychiatry*. 2007; 164:174-175.](#)
11. [Su JA, Wu CH, Tsang HY. Olanzapine-induced agranulocytosis in systemic lupus erythematosus: a case report. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007; 29:75-77.](#)
12. [Stip E, Langlois R, Thuot C, Mancini-Marie A. Fatal agranulocytosis: the use of olanzapine in a patient with schizophrenia and myelodysplasia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 30:31:297-300.](#)
13. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth ed. Text revision (DSM-IV-TR). Washington: American Psychiatric Association, 2000.
14. [Figueroa C, Brecher M, Hamer-Maansson JE, Winter H. Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 17:33:199-204.](#)
15. [Shankar BR. Quetiapine-induced leucopenia and thrombocytopenia. *Psychosomatics* 2007; 48:530-531.](#)
16. [Nair P, Lippmann S. Is leukopenia associated with divalproex and/or quetiapine? *Psychosomatics* 2005; 46:188-189.](#)
17. Post RM, Roy-Byrne PP, Uhde TW. Graphic representation of the life course of illness in patients with affective disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145:844-848.